

自身抗体检测作为体检项目的预警价值

曾东良 综述, 姜焕好 审校(广东省深圳市宝安区人民医院 518101)

【关键词】 自身免疫性疾病; 自身抗体; 实验室检测

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2014.09.054 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2014)09-1262-02

自身免疫性疾病是指机体对自身抗原发生免疫反应而导致自身组织损害所引起的疾病,很多自身免疫性疾病是以临床症状出现前数月或数年即呈现自身抗体为特征的慢性病,可见在自身免疫性疾病领域也存在着“潜伏期”转化为症状明显性疾病的问题,在这种转化中宿主免疫反应相互作用中的某些因素发生了改变。参与这种相互作用和变化的可能因素有自身抗体与其靶抗原的亲合力、自身抗体滴度、可改变免疫反应的其他自身抗体的存在以及其他因素,如基因、激素、感染等。

自身抗体作为自身免疫的潜在标记物,一方面自身抗体能预测疾病的发生,如系统性红斑狼疮(SLE)患者中抗双链DNA(dsDNA)抗体能早于疾病临床症状前平均 2 年左右出现,抗干燥综合征 A(SSA)抗体和抗干燥综合征 B(SSB)抗体在临床症状出现前平均 3 年左右存在。Nielen 等^[1]研究发现抗环瓜氨酸肽抗体(CCP 抗体)可早于类风湿关节炎(RA)患者出现早期症状前平均 4 年左右出现。原发性胆汁性肝硬化(PBC)患者任何临床症状前 10 年可检测到抗线粒体抗体,且 5 年内 5% 患者出现症状,20 年内 95% 出现症状,糖尿病患者任何临床症状前 2 年可检测到相关抗体^[2]。另一方面自身抗体能预测特异性的临床表现,如 RA 患者中 CCP 抗体可预测疾病的侵蚀性,RA33 抗体可以预测患者预后较好。SLE 中组蛋白抗体、C1q 抗体与肾炎相关,核糖体 P 蛋白抗体阳性预示着患者有神经系统受损,SSA 抗体阳性为发生新生儿红斑狼疮及先天性心脏阻滞的危险因子,抗磷脂抗体提示患者有习惯性流产、脑中风的危险,抗核膜糖蛋白 210(gp210)抗体提示 PBC 患者预后不良等。总之自身抗体可以用来预示疾病特异性、严重程度和进展,现分别对各种对自身免疫性疾病有预警价值的抗体作一综述。

1 SLE

SLE 是一种弥漫性、全身性自身免疫病,主要累及皮肤黏膜、骨骼肌肉、肾脏及中枢神经系统,同时还可以累及肺、心脏、血液等多个器官和系统,表现出多种临床表现;SLE 好发于生育年龄女性,多见于 15~45 岁,女:男比例为(7~9):1。

1.1 抗 dsDNA 抗体 抗 dsDNA 抗体对 SLE 有较高的特异性,与 SLE 疾病的活动性特别是狼疮肾炎的活动性密切相关。Arbuckle 等^[3]报道在 SLE 诊断前有 55% 的患者中存在抗 dsDNA 抗体,诊断前的 1 个月至 9 年(平均 2 年)开始有抗 dsDNA 抗体。

1.2 抗 Sm 抗体 取名于首例的患者名字(Smith),是 SLE 的标记性抗体,抗 Sm 抗体的滴度可能与 SLE 的活动有关,滴度升高可能预示着 SLE 的复发。抗 Sm 抗体对早期、不典型的 SLE 或经治疗后 SLE 的回顾性诊断有很大帮助,据统计,Sm 抗体可早于 SLE 发病前 1 年左右出现^[4]。

2 干燥综合征(SS)

SS 是一种主要累及全身外分泌腺的慢性自身免疫性疾

病,以唾液腺和泪腺的症状为主,呼吸系统、消化系统、皮肤、阴道等外分泌腺亦有相应表现。SS 发病率高达 0.4%~0.7%,在老年人中可以高达 3%~4%,以中老年女性多见。口干燥症通常作为 SS 最常见的首发症状,通常从第 1 个症状的出现到最后确诊为 SS 需要 8~10 年。

2.1 抗 SSA 抗体 可见于 SS 和 SLE,可检测到的 SSA 抗体可出现于 60%~80% 的原发性 SS 患者和 10%~50% 的 SLE。在新生儿红斑狼疮中可检测到抗 SSA 抗体阳性,该抗体可经过胎盘感染胎儿引起炎症反应和新生儿先天性心脏传导阻滞^[5]。抗 SSA 抗体的出现可比临床诊断提前约 3 年左右。

2.2 抗 SSB 抗体 是 SS 的特异性较高的抗体,SSB 几乎仅见于 SS(40%~80%)和 SLE(10%~20%),在 SS 中常与抗 SSA 抗体同时出现,再者抗 SSB 抗体仅在新生儿红斑狼疮综合征中有致病作用。抗 SSB 抗体的出现可在 SLE 患者临床症状出现前数年即可检测到。

3 自身免疫性糖尿病(LADA)

是一种由 β 细胞破坏而导致胰岛功能破坏的自身免疫性疾病,一般也称为 1 型糖尿病(T1DM)。在无症状期及发病后一定时期中,可检出针对胰岛 β 细胞的自身抗体,主要有胰岛素自身抗体(IAA)、谷氨酸脱羧酶抗体(GADA)、蛋白酪氨酸磷酸酶抗体(IA-2A)。据统计,5 年内发展为糖尿病的患者中有 94% 在首次筛查中即存在至少一种自身抗体。

3.1 IAA IAA 在新发 T1DM 儿童中的阳性率达 50%~70%^[6],而在新发 T1DM 成年患者中阳性率仅为 20%~30%,IAA 水平与 T1DM 发病相关,高浓度的 IAA 者发病较快。

3.2 GADA T1DM 预测指标,在初发 T1DM 患者中,GADA 的检出率高,一般为 60%~80%。GADA 可作为成人迟发 LADA 的预测和早期诊断指标,也可以鉴别 LADA 与 2 型糖尿病^[7]。

3.3 IA-2A IA-2A 对胰岛 β 细胞损害的标志性作用比 GADA 更具特异性,在 T1DM 初诊后多年仍存在,对 T1DM 诊断价值较大。IA-2A 主要与经典的 T1DM 相关,对 LADA 的诊断价值不如 GADA,在 LADA 的诊断中 IA-2A 的检测需与其他胰岛细胞自身抗体联合进行^[8]。

4 PBC

是一种慢性渐进性胆汁淤积性肝脏疾病,以小胆管破坏为主要组织学特征的非化脓性炎症,并以血清中出现特征性自身抗体为主要标志。

抗线粒体抗体 M2 型(AMA-M2)是 PBC 的特异性抗体,疾病早期即可出现,阳性率高达 95%。据报道,未经治疗的 5 年以上的 PBC 患者病死率极高,但如能在临床前期、无症状期用 AMA-M2 进行早期筛查,则能有效改善预后。

5 RA

是一种以侵蚀性关节炎为主要临床表现的全身性自身免

疫性疾病,以小关节对称性受累为特征,如指关节、腕关节等,男女患病比例约为 1:3。RA 可发生在任何年龄,30~50 岁为发病高峰,我国 RA 患病率为 0.2%~0.4%。

5.1 环瓜氨酸多肽(CCP) 是 RA 的高特异性与高敏感性指标,而且是鉴别侵蚀性、非侵蚀性 RA 的灵敏指标,CCP 阳性者通常会出现或易发展成较抗体阴性者更为严重的关节骨质破坏,对 RA 的早期诊断及预后判断均可提供重要依据^[9]。

5.2 抗突变型瓜氨酸波形蛋白(MCV) 是 RA 另一个高特异性与高敏感性指标,它的敏感性比 CCP 高约 8%^[10],抗 MCV 抗体是一种较为稳定的血清学标志物,在 RA 患者的血清和关节液中可长期存在,这一特性可作为 RA 的早期诊断,在出现临床症状前几个月甚至几年就可能检测出,是早期诊断及预后判断 RA 的重要指标。

6 自身免疫性甲状腺炎

又称桥本氏甲状腺炎,是自身免疫引起的一种慢性甲状腺炎病症。本病好发于中年女性,大多数患者血中可查出滴度较高的抗甲状腺抗体,即甲状腺球蛋白(TG)抗体和甲状腺过氧化物酶(TPO 抗体),本病进展缓慢,病程较长,病情反复,在发病早期有些患者可有甲亢表现称桥本甲亢,而大多数患者晚期可发生甲减症。

6.1 TG 用于桥本氏甲状腺炎的诊断,也可见于 50%Graves 病患者、20%非毒性甲状腺肿和甲状腺癌患者以及正常个体(尤其年老的妇女)。抗甲状腺抗体阳性是确定甲状腺高危人群的主要风险因子,还有助于评价患产后甲状腺炎的风险^[11]。

6.2 TPO 可用作甲状腺功能衰竭、亚临床或临床甲状腺功能低下的预测指标。有研究显示促甲状腺素(TSH)水平正常而抗 TPO 抗体阳性的妇女发展为临床甲状腺功能低下的出现率为 2.1%,TPO 抗体阳性是孕妇患产后甲状腺炎的重要危险因素和预示指标^[12]。抗 TPO 抗体阴性、弱阳性、中等阳性、强阳性患病的危险性分别为 4%、23%、33%和 53%。

7 其他

随着免疫学研究和技术的发展,更多的疾病特异性抗体被发现。诸如 β_2 糖蛋白与磷脂综合征;蛋白酶 3(PR3)、髓过氧化物酶(MPO)与血管炎;抗可溶性酸性核蛋白(SP100)抗体、gp210 与 PBC;抗酿酒酵母抗体(ASCA)与克罗恩病,组织型谷氨酰胺转移酶(Ttg)与前瞻性筛查腹腔疾病(CD)等等,都体现了自身抗体对疾病以及对临床体征或预后的预警价值。

综上所述,自身免疫性疾病长期以来被认为是慢性、复杂性疾病,出现可与自身蛋白质结合的循环抗体为其特征。近年来,伴随着环境因素和心理压力等情况,现代人患自身免疫性疾病的患病比率有所上升,像红斑狼疮、甲状腺病等免疫性疾病,都与精神因素有一定关系^[13]。随着诊治水平的不断提高,通过早期自身抗体检测,该病已从致命性疾病转变为可控可治和长期缓解的慢性疾病。另外,随着实验室检测技术和手段的提高,人们也逐渐认识到自身抗体也存在于“健康人”或无症状者血清中,这表明自身免疫性疾病和其引起的靶器官病理学并不是临床症状出现时开始的,而是在之前多年即已出现。因此,重视自身免疫的预测和预防意义,对自身免疫潜在的健康人群进行体检筛查,尤其是具有较高风险人群,有助于疾病的尽早防治:(1)白领族。据专家分析,目前随着社会经济的发展,白领族因日常生活的无规律性,加班承受着巨大的压力,扰乱了其正常的新陈代谢,导致免疫力低下,发生自身免疫性疾病的几率增高。(2)育龄妇女。如系统性硬化,育龄女性为发病高峰人群,该年龄段男女患者比例可高达 1:15。且自身免

疫性疾病有一定的遗传性,可作为孕前筛查项目,避免问题儿的出生,如磷脂综合征患者常会出现习惯性流产等情况^[14];(3)50 岁以上的亚健康人群。随着年龄的增加,发生自身免疫性疾病的概率也会增加。亚健康人群常用一些药物导致自身免疫性疾病,如诱导药物性红斑狼疮的药物有胍苯哒嗪、普鲁卡因酰胺、异烟肼等;抗心律失常药,抗肿瘤药及抗精神病药、非类固醇类抗炎药等均可诱发血管炎。(4)有家族遗传史。自身免疫性疾病有一定的家族易感性,如 SLE 与遗传有很大关系,其易感性由多重基因决定^[15],SLE 患者的一级亲属患此病的相对危险性为健康者的 8 倍或以上,约 10%~16% SLE 患者的一级或二级亲属有 SLE。(5)吸烟人群。许多研究表明,吸烟与许多自身免疫病具有相关性,包括 RA、SLE、多发性硬化、Grave's 甲状腺功能亢进症、PBC 等^[16]。目前认为吸烟与遗传免疫因子(如 HLA 共同表位、类风湿因子、抗 CCP 抗体、抗 dsDNA 抗体)之间的相互作用,可能是导致疾病发生的机制。香烟中含有许多有毒物质,例如焦油、尼古丁、一氧化碳以及多环芳香烃,这些毒物与体内的 DNA 相互作用,导致基因突变,基因激活引发自身免疫性疾病。对自身抗体的血清学分析能够更加准确评价自身免疫性疾病的危险性,目前一些先进的技术如线性免疫分析方法(LIA)可同时检测多种抗体,此种方法可能会被用来作为未来自身抗体筛查项目的常用方法,用于自身免疫性疾病的体检领域。开展自身抗体的筛查,可早期发现、早期诊断和早期治疗,且长期随访,能极大改善患者治疗效果和预后,明显提高患者生活质量,从长远发展来看是对医疗资源的节约,符合“治未病”这一传统学说理论,也符合新医改政策,具有重要的社会价值。

参考文献

- [1] Nielen MM, van der Horst AR, van Schaardenburg D, et al. Antibodies to citrullinated human fibrinogen (ACF) have diagnostic and prognostic value in early arthritis[J]. Ann Rheum Dis, 2005, 64(8):1199-1204.
- [2] 杨晋辉, 陈学平, 唐映梅, 等. 18 例无症状期原发性胆汁性肝硬化诊断特点分析[J]. 胃肠病学, 2008, 18(8):487-490.
- [3] Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus[J]. N Engl J Med, 2003, 349(16):1526-1533.
- [4] 孙敏霞, 吴纯, 菅小红, 等. 抗核小体抗体、抗 Sm 抗体、抗双链 DNA 抗体在系统性红斑狼疮诊断中的临床意义[J]. 中国实验诊断学, 2007, 11(8):1067-1068.
- [5] Brucato A. Prevention of congenital heart block in children of SSA-positive mothers[J]. Rheumatology (Oxford), 2008, 47(Suppl 3):iii35-iii37.
- [6] Kimpimäki T, Kulmala P, Savola K, et al. Natural history of beta-cell autoimmunity in young children with increased genetic susceptibility to type 1 diabetes recruited from the general population[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2002, 87(10):4572-4579.
- [7] Luyckx FH, Delcour S, Philips JC, et al. The dosage of anti-GAD and anti-IA2 autoantibodies: an aid to the early diagnosis of type 1 diabetes[J]. Rev Med Liege, 2000, 55(3):169-175.

(下转第 1266 页)

(3);681-686.

[13] Decré D,Verdet C,Emirian A,et al. Emerging severe and fatal infections due to Klebsiella pneumoniae in two university hospitals in France[J]. J Clin Microbiol,2011,49(8):3012-3014.

[14] Pope JV,Teich DL,Clardy P,et al. Klebsiella pneumoniae liver abscess:an emerging problem in North America[J]. J Emerg Med,2011,41(5):e103-e105.

[15] Ferraioli G,Garlaschelli A,Zanaboni D,et al. Percutaneous and surgical treatment of pyogenic liver abscesses: observation over a 21-year period in 148 patients[J]. Dig Liver Dis,2008,40(8):690-696.

[16] 黄叶明,刘建成,张平,等. 细菌性肝脓肿 56 例影像学征象特点分析[J]. 中国全科医学,2011,14(6):693-696.

[17] 赵小芹,许岚. 糖尿病合并细菌性肝脓肿的临床特点[J]. 国际内分泌代谢杂志,2011,31(5):304-306.

[18] Lin AC,Yeh DY,Hsu YH,et al. Diagnosis of pyogenic liver abscess by abdominal ultrasonography in the emergency department[J]. Emerg Med J, 2009, 26(4): 273-275.

[19] 朱文静,周振芳,王秀云,等. 超声在肝脓肿诊断及治疗中的应用价值[J/CD]. 中华医学超声杂志:电子版,2010,7(11):1925-1929.

[20] 曾建勋,章飞. 双排螺旋 CT 对肝脓肿的诊断价值[J]. 中国医药指南,2013,11(1):81-82.

[21] 胡蓉,张龙方,龙丽娟,等. 超声在细菌性肝脓肿诊断及治疗中的应用[J]. 医学临床研究,2008,25(1):55-57.

[22] Hope W,Vrochides D,Newcomb W,et al. Optimal treatment of hepatic abscess[J]. Am Surg,2008,74(2):178-182.

[23] 刘强,王亚军,曹锋,等. 细菌性肝脓肿经皮穿刺与手术治疗疗效的比较[J]. 中国现代普通外科进展,2010,13(2):115-117.

[24] Liu CH,Gervais DA,Hahn PF,et al. Percutaneous hepatic abscess drainage:do multiple abscesses or multiloculated abscesses preclude drainage or affect outcome[J]. Vasc Interv Radiol,2009,20(8):1059-1065.

[25] 王雪岩,张晓峰,毛颂. 超声引导置管引流与穿刺冲洗治疗细菌性肝脓肿的效果比较[J]. 西部医学,2010,22(8):1506-1507.

[26] 颜朝晖,张卫兵,刘华,等. 超声介入治疗细菌性肝脓肿的两种方法疗效比较[J]. 武警医学,2013,24(2):143-145.

[27] 何晓军,梁金荣,付立军,等. 经皮股动脉穿刺肝动脉插管治疗细菌性肝脓肿[J]. 实用医学杂志,2011,27(18):3441-3442.

[28] De Jong KP,Prins TR,Hofker HS. A new interventional technique for percutaneous treatment of drainage-resistant liver abscess[J]. Br J Radiol,2010,83(993):e195-e197.

[29] Noh SH,Park do H,Kim YR,et al. EUS-guided drainage of hepatic abscesses not accessible to percutaneous drainage(with videos)[J]. Gastrointest Endosc,2010,71(7):1314-1319.

[30] 巢齐常,史维,奚维东,等. 内镜超声引导下对胰腺脓肿、肝脓肿的介入治疗[J]. 临床消化病杂志,2010,22(1):54-55.

[31] Onder A,Kapan M,Böyük A,et al. Surgical management of pyogenic liver abscess[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci,2011,15(10):1182-1186.

[32] Ng SS, Lee JF, Lai PB. Role and outcome of conventional surgery in the treatment of pyogenic liver abscess in the modern era of minimally invasive therapy[J]. World J Gastroenterol,2008,14(5):747-751.

[33] Hsieh HF,Chen TW,Yu CY,et al. Aggressive hepatic resection for patients with pyogenic liver abscess and APACHE II score $\geq$ 15[J]. Am J Surg,2008,196(3):346-350.

[34] 陈坚,孙光辉,陈晓理. 门静脉插管灌注抗生素结合手术引流治疗细菌性肝脓肿 12 例报告[J]. 宁夏医科大学学报,2011,33(6):590-591.

[35] 齐宏宇. 中西医结合治疗细菌性肝脓肿 48 例[J]. 实用中医内科杂志,2011,25(6):93-94.

[36] 裴铁民,韩志阳,吕克言,等. 厄他培南治疗细菌性肝脓肿的临床研究[J]. 中华普通外科杂志,2012,27(5):367-369.

(收稿日期:2013-09-24 修回日期:2013-12-05)

(上接第 1263 页)

[8] 茅华英,金文君,王笑颜. 血清 GADA、ICA、IAA、IA-2A 的测定在糖尿病分型中的应用及诊断价值[J]. 浙江中医药大学学报,2009,33(4):536-537.

[9] 冀春梅. 抗 CCP 抗体、RA33 抗体在类风湿性关节炎诊断中的表达[J]. 医学检验与临床,2008,19(3):84-85.

[10] 姜东林,孙钧铭,姜升阳,等. 类风湿关节炎患者抗 MCV、抗 CCP 抗体与 RF 诊断价值比较[J]. 临床检验杂志,2009,27(2):137-138.

[11] 高安,安振梅. 甲状腺球蛋白在甲状腺疾病中的临床意义的系统评价[J]. 华西医学,2009,27(11):2907-2910.

[12] 李晨阳,关海霞,李玉姝,等. 产后甲状腺炎的前瞻性临床流行病学调查[J]. 中华内分泌代谢杂志,2005,21(2):99-102.

[13] 龚益,施秉银,崔燕,等. 自身免疫性甲状腺病的病因探讨[J]. 西安交通大学学报:医学版,2005,26(3):297-299.

[14] 郭虹,杨华,王维鹏. 反复自然流产中封闭抗体、抗心磷脂抗体检测的临床意义[J]. 国际检验医学杂志,2013,34(7):773.

[15] 李萍,李永哲. 系统性红斑狼疮候选基因多态性研究进展[J]. 临床检验杂志,2011,29(5):363-365.

[16] 罗雄燕,陈龙,袁国华. 吸烟和自身免疫性疾病[J]. 实用医院临床杂志,2011,8(2):60-64.

(收稿日期:2013-09-12 修回日期:2013-11-18)